



Púrpura trombocitopénica imune. O que mudou de 1983 a 2006

João P. Pinho, Andreia G. Pereira, Cláudia Calado, Elsa Rocha, Manuela Calha, Margarida Silva

Serviço de Pediatria, Hospital de Faro

Resumo

Introdução: A púrpura trombocitopénica imune (PTI) é a doença hematológica adquirida mais frequente na infância, com maior incidência entre os dois e os seis anos. Frequentemente tem uma evolução benigna, evoluindo para a cronicidade em 10-20% dos casos. No entanto, persistem controvérsias relativamente às estratégias de diagnóstico e terapêutica.

Objectivos: Descrever e comparar as características clínicas, os meios diagnósticos e a terapêutica utilizada para a PTI no Serviço de Pediatria dum hospital distrital, em dois períodos distintos.

Metodologia: Análise retrospectiva dos internamentos por PTI no grupo pediátrico entre 1995-2006 (Grupo B); análise comparativa dos dados obtidos, com dados de estudo anterior, realizado no período 1983-1995 (Grupo A).

Resultados: Analisaram-se 46 casos no Grupo A e 46 casos no Grupo B. Nos dois grupos estudados, verificou-se: 1) maior incidência no grupo etário inferior a cinco anos; 2) antecedentes de doença infecciosa prévia na maioria dos casos; 3) tempo de evolução da doença mais frequentemente superior a três dias; 4) número de plaquetas à admissão $\leq 10000/\text{mm}^3$ na maior parte das crianças; 5) ausência de complicações hemorrágicas no sistema nervoso central. A realização de punção medular aspirativa e a vigilância foram mais frequentemente utilizadas no grupo A, e a terapêutica com imunoglobulina endovenosa foi mais frequente no grupo B. Em ambos os grupos a evolução para a cronicidade ocorreu em seis crianças (13%).

Conclusão: A diferença mais significativa entre os estudos foi a realização de menor número de punções medulares aspirativas no grupo B e a abordagem terapêutica de primeira linha passou a ser a imunoglobulina endovenosa.

Palavras-chave: púrpura trombocitopénica imune, imunoglobulina, crianças

Acta Pediatr Port 2012;43(2):63-7

Immune thrombocytopenic purpura. What changed from 1983 to 2006

Abstract

Introduction: Immune thrombocytopenic purpura (ITP) is the most frequent acquired haematological disease in childhood, with the highest incidence between two and six years. It has usually a benign course, although in 10-20% it evolves to a chronic disorder. However, there is still controversy concerning diagnosis and treatment strategies.

Objective: To compare clinical presentation and management in children with ITP in two distinct periods on the same paediatric unit.

Method: Retrospective analysis of clinical data of children diagnosed with ITP and admitted to a pediatric ward during 1995-2006 (group B). Comparative analysis to a previous study performed on children admitted to the same ward during 1983-1995 (group A).

Results: Were included in the study 46 children from group A and 46 children from group B. There were no differences between groups regarding to: 1) age at diagnosis, with a higher incidence in children aged less than 5 years old; 2) incidence of previous infectious illness; 3) duration of symptoms; 4) platelet count on admission; 5) intracranial hemorrhage (no episode on both groups). A higher number of bone marrow aspirates was performed in group A ($p \leq 0,001$) as a more frequent use of support therapeutics ($p \leq 0,001$). In B group intravenous immunoglobuline was more frequently used ($p \leq 0,001$). Progression to chronic disease occurred in 6 (13%) children in both groups.

Conclusion: We emphasize the trend to a lower number of bone marrow aspirates and use of intravenous immunoglobuline as the the first-line therapeutic approach.

Key Words: Immune thrombocytopenic purpura, immunoglobulina, crianças

Acta Pediatr Port 2012;43(2):63-7

Recebido: 10.10.2010
Aceite: 26.01.2012

Correspondência:
João Paulo Pinho
jppaulopinho@hotmail.com

Introdução

A púrpura trombocitopénica imune (PTI) é a doença hematólógica adquirida mais frequente na infância¹, com incidência estimada de 4-6/100000 crianças com idade inferior a quinze anos². Tem maior incidência entre os dois e os seis anos e ocorre, habitualmente, duas a seis semanas após uma infecção viral, bacteriana ou imunização²⁻⁴.

O diagnóstico é sugerido pelo aparecimento súbito de petéquias e/ou equimoses, em crianças previamente saudáveis⁵; laboratorialmente, verifica-se trombocitopénia isolada, geralmente com número de plaquetas inferior a 20000/mm³³, sem alterações nas outras linhagens hematopoiéticas. Habitualmente, a doença tem um curso benigno e auto-limitado⁶. A punção medular aspirativa (PMA) tem indicação para ser realizada quando existem características clínicas e/ou laboratoriais atípicas, na falência terapêutica e previamente à instituição de corticoterapia^{4,7} para eliminar a possibilidade, mesmo que remota, de leucose, cujo diagnóstico poderia ser ocultado pela instituição de corticóides^{1,5,8}. Actualmente, a terapêutica com imunoglobulina G (IgG) parece ser a mais utilizada, embora a instituição de corticoterapia ou a atitude de vigilância sejam outras opções terapêuticas.

O número limitado de publicações baseadas na evidência clínica enfatiza a controvérsia quanto ao diagnóstico, tratamento e seguimento das crianças com PTI^(1,7,8). Assim, a experiência clínica é a principal fundamentadora das estratégias diagnósticas e terapêuticas utilizadas actualmente.⁽⁹⁾

Objectivos

Análise descritiva dos internamentos por PTI no Serviço de Pediatria de um hospital distrital, entre um de Agosto de 1995 e 31 de Dezembro de 2006; estudaram-se parâmetros idênticos aos de um estudo realizado no mesmo Serviço de um de Janeiro de 1983 a 31 de Julho de 1995³, de forma a analisar-se comparativamente as estratégias diagnósticas e terapêuticas nos dois grupos de doentes.

Materiais e Métodos

Trata-se de um estudo observacional descritivo com análise retrospectiva dos processos de crianças internadas no Serviço de Pediatria dum hospital distrital com o diagnóstico de PTI, no período de 1 de Agosto de 1995 e 31 de Dezembro de 2006 (total de onze anos e seis meses) – Grupo B.

Realizou-se ainda o estudo comparativo dos mesmos parâmetros com os doentes internados no mesmo Serviço de Pediatria, no período compreendido entre 1 de Janeiro de 1983 e 31 de Julho de 1995 (total de doze anos e seis meses)⁽³⁾ - Grupo A.

As variáveis analisadas foram: género, idade, estação do ano, antecedentes de doença infecciosa/imunização até quatro semanas antes do diagnóstico, duração dos sintomas até ao diagnóstico, contagem de plaquetas à admissão, realização de PMA, terapêutica instituída e evolução clínica. Foram defini-

dos três grupos de doentes de acordo com o tratamento instituído: vigilância, IgG e corticóide.

Os critérios de inclusão foram: crianças com idade inferior ou igual a quinze anos internadas com diagnóstico de PTI à data da alta hospitalar. Excluíram-se todos os casos cujos processos não continham informação relativa ao primeiro episódio de PTI.

Definiu-se PTI como presença de trombocitopénia no sangue periférico (contagem de plaquetas inferior a 100000/mm³)⁹, sem evidência clínica ou laboratorial de outras causas de trombocitopénia, com eritrograma e leucograma normais e sem outras alterações no exame físico à admissão hospitalar além das manifestações hemorrágicas da doença. Considerou-se PTI crónica quando a trombocitopénia persistiu por mais de seis meses, porque o estudo foi realizado antes da nova terminologia¹⁰.

Análise Estatística

Os dados foram introduzidos numa base de dados *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS, Chicago, IL, EUA), versão 16.0 para *Microsoft Windows*[®] e a análise estatística efectuada com recurso ao mesmo programa. Foi definido como estatisticamente significativo um valor de $p \leq 0,05$. As variáveis categóricas foram analisadas com recurso aos testes do Qui Quadrado e exacto de Fisher, e as variáveis contínuas com os testes t, Mann-Whitney U, One Way ANOVA e teste de Kruskal-Wallis. Todos os testes foram efectuados com duas caudas.

Resultados

Análise descritiva do Grupo B (período entre 1 de Agosto de 1995 e 31 de Dezembro de 2006)

A amostra obtida foi de 51 internamentos correspondendo a 46 crianças, 23 (50%) do sexo feminino, com média de quatro crianças por ano e ligeiro predomínio no Verão (19 crianças, correspondente a 41,3%).

Vinte e cinco crianças (54,3%) tinham idade igual ou superior a cinco anos, tendo quatro (8,6%) menos de um ano. A idade mediana foi de quatro anos (mínimo nove meses e máximo quinze anos, Figura 1).

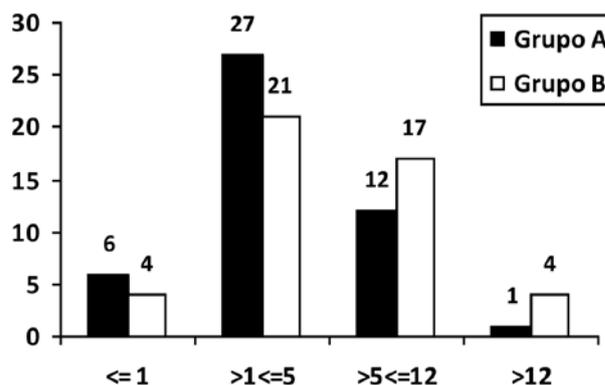


Figura 1 – Comparação dos grupos etários. Grupo A=1983-1995; grupo B= 1995-2006

Verificaram-se antecedentes de infecção nas quatro semanas anteriores ao internamento em 27 (58,7%) crianças, sendo a maioria infecção respiratória alta.

Petéquias e/ou equimoses estavam presentes em 45 das 46 crianças. Verificou-se ocorrência de epistáxis em

seis (13%), gengivorragia em seis (13%); registaram-se um caso de hematúria microscópica, um de menorragia e um de hemorragia intra-operatória. Não foi registado qualquer caso de hemorragia do sistema nervoso central (SNC, Figura 2).

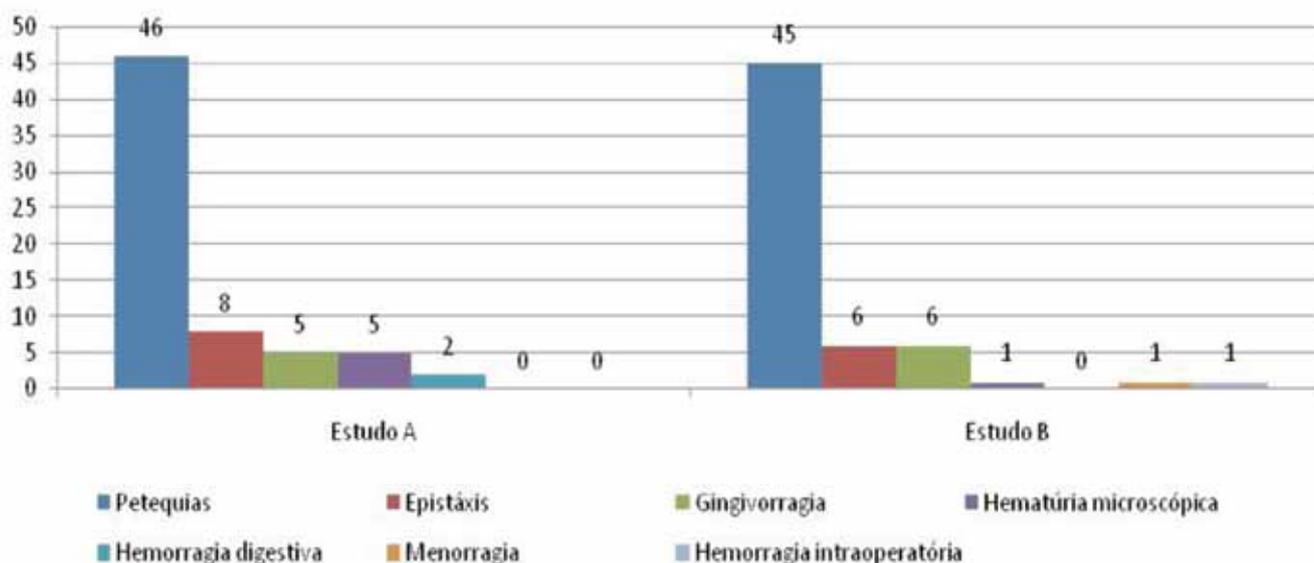


Figura 2 – Apresentação clínica em casos de púrpura trombocitopénica imune, em dois períodos históricos. Estudo A:1983-1995; Estudo B: 1995-2006

O tempo que decorreu entre o início da sintomatologia e o diagnóstico variou entre 24 horas e cinco meses, sendo que em 32 (69,5%) crianças foi inferior a cinco dias; em treze (28,3%) foi superior a quatro dias e em um caso não se encontrou registo relativo a este parâmetro.

A contagem de plaquetas à entrada foi menor $50000/\text{mm}^3$ em todos os doentes e $\leq 10000/\text{mm}^3$ em 35 (76%). O valor mínimo de plaquetas foi de $1\ 000/\text{mm}^3$.

A PMA foi efectuada em treze (28,3%) crianças; em todos os casos o resultado foi compatível com o diagnóstico de PTI.

Foi instituída vigilância em quatro (8,7%), corticoterapia em sete (15,2%) e imunoglobulina em 40 (87%) crianças. Cinco foram submetidas simultaneamente a corticoterapia e imunoglobulina. Em nove (19,6%) foram efectuadas transfusões de concentrado de plaquetas: em todos os casos o número de plaquetas era inferior a $4000/\text{mm}^3$, excepto num caso, que apresentava $16000/\text{mm}^3$ plaquetas e epistáxis.

O número de plaquetas inicial foi mais alto nos doentes mantidos sob vigilância, quando comparado com aqueles que fizeram somente corticoterapia, imunoglobulina ou terapêutica dupla com imunoglobulina e corticoide ($p=0,026$, Quadro I). O tempo de recuperação do número de plaquetas foi superior no grupo em terapêutica com imunoglobulina e corticoide relativamente aos restantes (vigilância, somente imunoglobulina e somente corticoide, $p=0,008$).

Quadro I – Categorias terapêuticas, em casos de púrpura trombocitopénica imune, em dois períodos históricos. Estudo A:1983-1995; Estudo B: 1995-2006

| | Estudo | Vigilância | Imunoglobulina | Corticóide | Ig + CC |
|----------------------|--------|------------------|------------------|------------------|-----------------|
| n | A | 19 | 21 | 6 | |
| | B | 4 | 40 | 7 | |
| Idade | A | $5,2 \pm 0,9$ | $3,8 \pm 0,7$ | $3,6 \pm 0,7$ | |
| | B | $3,5 \pm 2,3$ | $4,4 \pm 3,7$ | $10,0 \pm 7,1$ | $6,0 \pm 5,6$ |
| Sexo (M/F) | A | 3/10 | 13/08 | 3/3 | |
| | B | 3/1 | 17/18 | 1/1 | 2/4 |
| Nº plaquetas inicial | A | 22530 ± 3420 | 12570 ± 2300 | 11670 ± 3910 | |
| | B | 22250 ± 7462 | 7710 ± 5520 | 4000 ± 4242 | 5800 ± 5890 |
| Tempo recuperação | A | $12,1 \pm 1,5$ | $5,0 \pm 0,5$ | $11,5 \pm 1,9$ | |
| | B | $4,7 \pm 2,1$ | $5,1 \pm 3,4$ | $8,5 \pm 6,4$ | $19,2 \pm 11,2$ |

Ig-imunoglobulina; CC - corticosteróides

Verificou-se remissão completa em 40 (86,8%) crianças. Seis (13,2%) evoluíram para cronicidade, das quais: cinco (83,3%) eram do sexo feminino, cinco (83,3%) tinham história prévia de doença infecciosa e quatro (66%) tinham idade superior a dez anos. A demora média de internamento foi de $6,7 \pm 3,8$ dias (mínimo dois; máximo 32 dias).

Análise comparativa entre os grupos A (de 1 de Janeiro de 1983 a 31 de Julho de 1995) e B (de 1 de Agosto de 1995 e 31 de Dezembro de 2006).

Nos períodos considerados, as amostras obtidas foram: no grupo A, 60 internamentos, correspondendo a 46 crianças;

no grupo B, 51 internamentos, correspondendo também a 46 crianças. Nos dois grupos, a média foi de quatro crianças por ano.

Quanto à distribuição sazonal, no grupo A verificou-se um ligeiro predomínio de casos no Inverno (16 crianças), enquanto no grupo B o predomínio verificou-se no verão (19 crianças).

A distribuição por género foi similar nos dois grupos (A: M/F 25/21; B: M/F 23/23).

A faixa etária entre os doze meses e seis anos foi a que teve maior número de crianças: grupo A- 27 (58,7%) crianças; grupo B - 21 (45,6%) crianças (Figura 1). Verificaram-se antecedentes de infecção respiratória alta/infecção viral nas quatro semanas anteriores ao internamento, na maioria das crianças: 36 (78,3%) casos no grupo A e 27 (58,7%) casos no grupo B ($p=0,07$).

Em relação às manifestações clínicas iniciais, todos os doentes de ambos os grupos apresentaram petéquias e/ou equimoses (excepto uma criança, no grupo B, cujo diagnóstico foi feito após episódio de hemorragia intra-operatória). Além das manifestações cutâneas, o sinal mais frequente foi epistaxis em catorze (15,2%) crianças e gengivorragia em onze (11,9%). Não foram registados casos de hemorragias do SNC (Figura 2).

A duração dos sintomas até ao dia do diagnóstico foi inferior ou igual a quatro dias em 31 (67,3%) crianças no grupo A e em 32 (69,6%) crianças no grupo B, sem diferença estatística entre grupos ($p=0,42$), Quadro II.

Quadro II – Duração dos sintomas em casos de púrpura trombocitopénica imune, em dois períodos históricos. Estudo A:1983-1995; Estudo B: 1995-2006

| | ≤ 4 dias | ≥ 5 dias | Sem informação |
|----------|----------|----------|----------------|
| Estudo A | 31 | 8 | 7 |
| Estudo B | 32 | 13 | 2 |

Na admissão, a maioria das crianças tinha trombocitopénia ≤ 10000 plaquetas/mm³: 26 (56,5%) crianças no grupo A e 35 (76%) no grupo B. Todas as crianças internadas tinham menos de 60000 plaquetas/mm³.

Realizou-se PMA mais frequentemente no grupo A com 39 crianças (84,8%) que no grupo B com treze crianças (28,3%), ($p\leq 0,001$), Quadro III.

Quadro III - Comparação dos principais dados entre os dois estudos

| | Estudo A (1983-1995) | Estudo B (1995-2006) |
|---|-------------------------|-------------------------|
| Grupo etário ≤5 anos | 72% | 54% |
| Doença infecciosa prévia | 78% | 59% |
| Evolução ≤4 dias | 79% | 70% |
| Plaquetas $\leq 10\ 000$ /mm ³ | 56% | 76% |
| Punção medular aspirativa | 85% | 28% |
| Imunoglobulina | 46% | 87% |
| Tempo médio de internamento | 9,5 dias | 6,7 dias |

Em relação à terapêutica efectuada, a imunoglobulina foi mais frequentemente realizada no grupo B (87,0% comparativamente com 45,7% no grupo A) ($p\leq 0,001$), Quadro III; a vigilância foi mais frequente no grupo A (41,3% versus 8,7% no grupo B) ($p\leq 0,001$); em relação à corticoterapia, não se verificou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. As características das três categorias terapêuticas estão sumarizadas no Quadro I.

Em ambos os grupos, o número de plaquetas na altura do diagnóstico foi mais alto nos doentes que apenas foram mantidos em vigilância, quando comparado com os doentes que fizeram corticoterapia ou imunoglobulina. Relativamente aos doentes tratados com imunoglobulina, verificou-se que o valor inicial de plaquetas foi mais baixo no grupo B (7710 contra 12570), sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p\leq 0,001$).

O tempo de recuperação do número de plaquetas para os doentes com vigilância foi inferior no grupo B (4,7 comparativamente com 12,1 dias) ($p=0,025$). Não foi encontrada diferença estatística entre os dois grupos relativamente ao tempo de normalização das plaquetas para as demais terapêuticas.

A demora média de internamento foi de $9,5 \pm 1,3$ dias (Mínimo quatro dias; Máximo catorze dias), no grupo A, e de $6,7 \pm 3,8$ dias (Mínimo dois; Máximo 32 dias), no grupo B, não atingindo a diferença significada estatístico.

Verificou-se trombocitopénia mantida por um período superior a seis meses, em seis (13%) casos, em ambos grupos, com predomínio do sexo feminino: quatro (66,6%) no grupo A e cinco (83,3%) no grupo B. Dum total de doze crianças que evoluíram para a cronicidade, apenas três não tinham história prévia de doença infecciosa. Todas as crianças tinham idade superior a cinco anos, excepto uma criança do grupo B, que tinha quinze meses (Quadro IV).

Quadro IV - Evolução para púrpura trombocitopénica imune crónica

| | Estudo A | Estudo B |
|--------------------------|----------|----------|
| Total de crianças | 6 | 6 |
| Feminino | 4 | 5 |
| Doença infecciosa prévia | 4 | 5 |
| Idade > 5 anos | 6 | 5 |

Discussão e Conclusões

Apesar do carácter benigno e auto-limitado da PTI, na maioria dos casos, nos últimos anos tem-se assistido a uma contro- vérsia crescente relativa aos métodos diagnósticos e terapêuticos mais adequados. Por este motivo, é importante conhecer a experiência dos Serviços de Pediatria, preocupação que motivou este estudo no nosso Serviço.

A faixa etária entre os doze meses e os seis anos foi a que registou maior número de crianças com PTI, o que é concordante com a literatura^{1,2,7}.

No grupo A, o tempo médio de normalização do número de plaquetas foi mais rápido nos doentes medicados com imunoglobulina, quando comparado com as outras duas categorias terapêuticas. No grupo B, verificou-se normalização mais lenta do número de plaquetas nas crianças medicadas simultaneamente com imunoglobulina e corticóide, quando comparada com as restantes opções terapêuticas; os autores julgam que esta diferença pode ser justificada por esta opção terapêutica ser instituída nos casos mais graves.

A complicação mais grave e temida é a hemorragia intracraniana (HIC), cujo risco aumenta com valores plaquetários inferiores a 10000 a 20000/mm³ (6,11), traumatismo craniano e hematúria (12). Não se registou nenhum caso de HIC, o que confirma a raridade de complicações clínicas graves na PTI, mesmo com valores de plaquetas inferiores a 10000/mm³ em 56% dos casos no grupo A e 76% no grupo B.

À semelhança do descrito na literatura, nos anos mais recentes (grupo B), a PMA tem vindo a ser cada vez menos realizada^{4,7,13} e a imunoglobulina endovenosa a terapêutica mais frequentemente utilizada^{2,13,14}. Estudos sugerem que a realização de PMA antes do início da corticoterapia é controversa⁶. Contudo mantém-se esta indicação para casos com características laboratoriais atípicas e quando são refractários à terapêutica inicial³.

A evolução para cronicidade em 13% dos casos, em ambos os grupos, está de acordo com a literatura (15,16). Esta evolução ocorre mais frequentemente em crianças com idade superior a dez anos (4); no grupo B, três (50%) crianças tinham idade superior a dez anos. Esta informação não está disponível no grupo A.

Apesar de haver diferença do tempo médio de internamento entre os dois estudos, menor no estudo mais recente (6,7 comparativamente com 9,5 dias), pode considerar-se que este está relacionado com a utilização de imunoglobulina e com a alta hospitalar com contagem de plaquetas mais baixas.

Actualmente, apesar da ausência de consensos para o tratamento desta patologia, parece existir tendência para uma intervenção terapêutica mínima (17), já que cerca de 80% das crianças com PTI recupera espontaneamente após 4-8 semanas de doença. A ocorrência de hemorragias graves é rara (18,19) e, não existem até à data evidências seguras de que o tratamento médico altera a história natural da doença (20). De acordo com a literatura as atitudes diagnóstica e terapêutica do nosso serviço foram tendencialmente menos invasiva.

Os autores consideram que apesar do número reduzido de doentes, este estudo foi fundamental para avaliar a realidade do serviço relativamente ao diagnóstico, terapêutica e evolução da PTI. Consideram ainda que a comparação entre dois períodos distintos permitiu perceber a evolução verificada nesta área tão controversa da Hematologia Pediátrica. A principal limitação deste estudo reside no facto do grupo A não ter estudo estatístico disponível, sendo apenas possível a descrição dos resultados.

Referências

1. Sarmento A, Silva A, Ferreira R, Barbot J. Púrpura trombocitopénica imune: A propósito de dois casos clínicos. *Acta Pediatr Port* 2004;35:77-81.
2. L.Madero, J.Molina, J.Sevilla. Púrpura trombocitopénica idiopática: controversias. *BSCP Can Ped* 2001; 25:29-302.
3. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force: Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003, 120:574-96.
4. Guidelines for the investigation and management of Idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and pregnancy. *Br J Haematol* 2003;120:574-96.
5. Bolton-Maggs. Púrpura trombocitopenica idiopática. *Actualidade Ped* 2000; 8:303-7.
6. Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT. *Hematology of infancy and childhood*, 7th ed. New York: Elsevier; 2009.
7. George J, Woolf S, Raskob J, Wasser J, Aledort L, Ballem P et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: A practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996; 88: 3-40.
8. Ferreira H, Marques L, Barbot J. Púrpura trombocitopénica imune na criança: controvérsias. *Nascer e crescer* 1998; 7:36-41.
9. PTI: Recomendações para o diagnóstico e tratamento (a prática portuguesa). *Sociedade Portuguesa de Hematologia* 2003.
10. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113: 2286-93.
11. Vijatov G, Gebauer E; Idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Med Pregl* 1998; 51:127-34.
12. Psaila B, Petrovic A, Page L, Menell J, Schonholz M, Bussel J. Intracranial hemorrhage in children with immune thrombocytopenia: study of 40 cases. *Blood* 2009; 26:114: 4777-83.
13. Sousa B, Ramalho H, Maciel I. Púrpura trombocitopenica imune: revisão de 37 casos. *Acta Pediatr Port* 2000; 31:423-6.
14. Shad A, Gonzalez C, Sandler S. Treatment of immune thrombocytopenic purpura in children. *Pediatr Drugs* 2005; 7: 325-36.
15. Sotomayor C, Kopp C, Cavieres M, Del Borgo P, Silva R. Características clínicas del Púrpura Trombocitopénico Imune: revisión de 52 casos. *Rev Chil Pediatr* 2006; 77: 27-33.
16. Berham R, Kliegman R, Jerson H. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004.
17. Tarantino M, Bolton-Maggs P. Update on the management of thrombocytopenic purpura in children. *Curr Op Hematol* 2007; 14:526-34.
18. Bolton-Maggs P. Acute immune thrombocytopenic purpura, to treat or no treat? *Hämostaseologie* 2009; 29: 74-5.
19. Arnold DM, Kelton JG. Current options for the treatment of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Semin Hematol* 2007; 44(5): 12-23
20. Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT. *Hematology of Infancy and Childhood*. 6^o ed. Philadelphia: Elsevier; 2003.